

Круглый стол «Быстропрогрессирующий гломерулонефрит»

Председатель: академик РАМН Н.А. Мухин

Участники: проф. Е.М. Шилов, проф. Л.В. Козловская, проф. Н.А. Томилина, проф. В.А. Варшавский, канд. мед. наук Н.Л. Козловская, канд. мед. наук Л.С. Бирюкова, канд. мед. наук И.Б. Колина, А.В. Суханов, Л.А. Боброва

ММА им. И.М. Сеченова, РГМСУ

В феврале 2003 г. состоялось заседание нефрологической секции Московского городского терапевтического общества, посвященное проблеме быстропрогрессирующего гломерулонефрита (БПГН). Та же проблема обсуждалась на VI Российско-Французской школе-семинаре по актуальным вопросам нефрологии и диализа (апрель 2003 г.). В обсуждении проблемы БПГН приняли участие сотрудники кафедры терапии и профболезней (зав. – академик РАМН Н.А. Мухин), кафедры нефрологии и гемодиализа (зав. – проф. Е.М. Шилов) ММА им. И.М. Сеченова, отделения нефрологии ГКБ № 52 и кафедры нефрологии РГМСУ (зав. – проф. Н.А. Томилина).

Н.А. Мухин. Клинически быстро прогрессирующий гломерулонефрит (БПГН) характеризуется острым нефритическим синдромом с быстро нарастающей (в течение нескольких недель или месяцев) почечной недостаточностью; его морфологической основой является экстракапиллярный ГН (ЭКГН) – наличие более чем в 50% клубочков клеточных или фиброзно-клеточных полулуний. По темпам потери функции почек почечная недостаточность при БПГН занимает промежуточное положение между острой почечной недостаточностью и ХПН, т. е. подразумевает развитие уремии в пределах года с момента первых признаков болезни. Таким темпом прогрессирования соответствует удвоение уровня креатинина сыворотки за каждые 3 месяца болезни. Однако часто фатальная потеря функции происходит всего за несколько (1–2) недель, что соответствует критериям ОПН.

По-видимому, принципиально важно своевременно выявлять эту ситуацию, поскольку она должна рассматриваться как ургентная, требующая проведения срочных диагностических и лечебных мероприятий.

Частота БПГН составляет 2–10% от всех форм гломерулонефрита, регистрируемых в специализированных нефрологических стационарах.

Л.В. Козловская. Полулуния являются следствием тяжелого повреждения клубочков с разрывом стенок капилляров и проникновением плазменных белков и воспалительных клеток в пространство капсулы Шумлянского–Боумана и представлены в основном пролиферирующими париетальными эпителиальными клетками и макрофагами. Эволюция полулуний –

обратное развитие или фиброз – зависит от степени макрофагальной аккумуляции в пространстве капсулы Шумлянского–Боумана и нарушения структурной целостности капсулы. Преобладание в клеточных полулуниях макрофагов сопровождается разрывом капсулы, последующим поступлением из интерстиция фибробластов и миофибробластов, синтезом этими клетками матриксных белков – коллагенов I и III типов, фибронектина, что ведет к необратимому фиброзу полулуний. Важная роль в регуляции процессов привлечения, инфильтрации и аккумуляции макрофагов в полулуниях принадлежит хемокинам – моноцитарному хемоаттрактантному протеину-1 (MCP-1) и макрофагальному воспалительному протеину-1 α (MIP-1 α). Высокая экспрессия этих хемокинов в местах формирования полулуний с высоким содержанием макрофагов обнаруживается при ЭКГН с наиболее тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом.

Е.М. Шилов. В зависимости от ведущего механизма повреждения, клинической картины и лабораторных показателей в настоящее время выделены 5 основных *иммунопатогенетических типов* ЭКГН. В табл. 1 представлены иммунопатологические критерии, определяющие каждый из этих типов ЭКГН: тип свечения антител в почечном биоптате и наличие в сыворотке крови большого повреждающего фактора – антитела к БМК, активация комплемента, антинейтрофильные цитоплазматические антитела (АНЦА).

Тип I («антительный», «анти-БМК-нефрит»). Обусловлен повреждающим действием антител к БМК. Характеризуется «линейным» свечением антител в почечном биоптате и наличием циркулирующих антител к БМК в сыворотке крови. Существует или как изоли-

Таблица 1
Диагностика патогенетического типа ЭКГН

Патогенетический тип ЭКГН	ИФ-микроскопия почечной ткани (тип свечения)	Сыворотка		
		Анти-БМК	Комплемент (снижение уровня)	АНЦА
Тип I	линейное	+	–	–
Тип II	гранулярное	–	+	–
Тип III	–	–	–	+
Тип IV	линейное	+	–	+
Тип V	–	–	–	–

рованная (идиопатическая) болезнь почек, или как заболевание с содружественным поражением легких и почек (синдром Гудпасчера).

Тип II («иммунокомплексный»). Вызван депозитами иммунных комплексов в различных отделах почечных клубочков (в мезангии и капиллярной стенке). В почечном биоптате выявляется в основном «гранулярный» тип свечения, в сыворотке анти-БМК-антитела и АНЦА отсутствуют, у многих больных может быть снижен уровень комплемента. Наиболее характерен для БПГН, связанных с инфекциями (постстрептококковый БПГН), криоглобулинемией, системной красной волчанкой (СКВ).

Тип III («малоиммунный»). Повреждение обусловлено клеточными иммунными реакциями, в том числе нейтрофилами и моноцитами, активированными антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). Свечение иммуноглобулинов и комплемента в биоптате отсутствует или незначительно (pauci-immune, «малоиммунный» ГН), в сыворотке выявляются АНЦА, направленные против протеиназы-3 или миелопероксидазы. Этот тип ЭКГН – проявление АНЦА-ассоциированного васкулита (микроскопического полиангиита, гранулематоза Вегенера).

Тип IV представляет собой **сочетание двух патогенетических типов** – антительного (первый тип) и АНЦА-ассоциированного, или малоиммунного (третий тип). При этом в сыворотке крови выявляются АНЦА, а в почечном биоптате – линейное свечение антител к БМК как при классическом анти-БМК-нефрите, однако возможна и пролиферация мезангиальных клеток, отсутствующая при классическом антительном типе ЭКГН.

Тип V («истинный «идиопатический»). При этом крайне редком типе иммунные факторы повреждения не удается выявить ни в циркуляции (отсутствуют анти-БМК-антитела и АНЦА, уровень комплемента нормальный), ни в почечном биоптате (полностью отсутствует свечение иммуноглобулинов). Предполагается, что в его основе лежит клеточный механизм повреждения почечной ткани.

Среди всех типов ЭКГН более половины (55%) приходится на АНЦА-ассоциированный ЭКГН (III тип), два других типа ЭКГН (I и II) распределяются примерно поровну (20 и 25% соответственно). II тип ЭКГН наиболее часто представлен случаями волчаночного и постинфекционного (в том числе при инфекционном эндокардите) нефритов.

По наличию в сыворотке тех или иных серологических маркеров (и их комбинации) можно предположить тип свечения в почечном биоптате и соответственно механизм повреждения – патогенетический тип ЭКГН, что важно учитывать при выборе тактики лечения.

Н.А. Мухин. Быстропрогрессирующая почечная недостаточность, являющаяся важным клиническим критерием диагноза БПГН, требует исключения заболеваний, которые внешне напоминают (имитируют) БПГН, но имеют другую природу и поэтому предусматривают иной терапевтический подход. Их можно объединить в три группы:

1) нефриты – острый постинфекционный и острый интерстициальный, как правило, имеющие благопри-

ятный прогноз, при которых только в части случаев применяются иммунодепрессанты;

2) острый канальцевый некроз со своими специфическими закономерностями течения и лечения;

3) сосудистые болезни почек, включающие в себя поражение сосудов разного калибра и разной природы (тромбозы и эмболии магистральных почечных сосудов, злокачественная артериальная гипертензия, острая склеродермическая нефропатия, тромботические микроангиопатии). В большинстве случаев эти состояния можно исключить клинически. С другой стороны, особенности экстраренальных клинических симптомов могут указать на наличие болезни, при которой часто развивается БПГН (СКВ, системный васкулит, лекарственная патология).

Приводимые ниже клинические примеры иллюстрируют особенности БПГН при СКВ и АНЦА-ассоциированном системном васкулите.

И.Б. Колина. Больной Б., 16 лет. Впервые изменения в анализах мочи (белок 0,165 г/л, эритроциты 10–12 в п/зр) были выявлены в возрасте 14 лет после травмы локтевого сустава. Тогда же обращено внимание на появление многочисленных «синяков» на коже, умеренную тромбоцитопению. Диагностирована болезнь Верльгофа. Количество тромбоцитов в течение короткого времени нормализовалось самостоятельно, протеинурия и гематурия исчезли. Через 2 года без видимой причины развился тяжелый нефротический синдром (НС) (отеки степени анасарки, протеинурия 8,2 г/сут, общий белок 41 г/л, альбумин 19 г/л) в сочетании с острым нефритическим синдромом (ОНС) (эритроцитурия – сплошь в поле зрения), прогрессирующим ухудшением функции почек (креатинин сыворотки 135–147–164–182 мкмоль/л) и выраженной анемией (Hb 90 г/л). АД оставалось нормальным. Госпитализирован в нефрологическое отделение. На основании развития БПГН и анемии у пациента с синдромом Верльгофа в дебюте болезни заподозрена системная красная волчанка с поражением почек. Диагноз подтвержден серологически обнаружением двукратного повышения титра антител к нативной ДНК, высокого титра АНФ и гипокомплементемии. При биопсии почки, выполненной через 3 недели с момента появления симптомов ГН, обнаружена картина диффузного пролиферативного волчаночного нефрита (ВН) с клеточными полулуниями в 35% клубочков. В течение года проводилась иммунодепрессивная терапия, включающая в себя прием метипреда внутрь в максимальной дозе 48 мг/сут в течение 8 недель с постепенным снижением до 20 мг, сочетанные «пульсы» преднизолоном (по 1500, затем по 3000 мг суммарно в течение 3 дней) и циклофосфаном с интервалом сначала 3, затем 4 недели (всего проведено 10 «пульсов», суммарная доза ЦФА составила 9800 мг). В результате лечения отмечены: исчезновение нефротического синдрома, гематурии, стойкая нормализация функции почек. Анемия и гипокомплементемия отсутствуют. Нормализовался титр антител к ДНК и АНФ, протеинурия колеблется от 0,3 до 1,0 г/сут. В настоящее время иммуносупрессивная терапия продолжается, интервалы между «пульсами» увеличены до 8 недель.

Н.А. Мухин. Хотелось бы более подробно охарактеризовать морфологические изменения, выявленные при биопсии почки у этого пациента.

В.А. Варшавский. В биоптате обнаружены изменения, характерные для диффузного пролиферативного волчаночного нефрита (IV класс по классификации

ВОЗ): расширение и склероз мезангия с выраженной пролиферацией мезангиальных клеток, значительное диффузное утолщение и двуконтурность базальных мембран клубочков (БМК), склероз отдельных сосудистых петель с формированием дольчатости клубочков и образованием синехий капиллярных петель с капсулой Шумлянско-Боумена, очаговый фибриноидный некроз и кариорексис. В 35% клубочков выявлены экстракапиллярные клеточные полулуния. Отмечались также диффузная атрофия эпителия канальцев, диффузный склероз стромы с лимфогистиоцитарной инфильтрацией, артериоло-склероз. При электронно-микроскопическом исследовании (ЭМИ) (1 клубочек) обнаружены массивные накопления мембраноподобного вещества (более 50% сосудистого пучка), в котором замурованы иммунные комплексы и многочисленные клеточные элементы, часто погибающие. Ядра погибающих клеток находятся в состоянии кариорексиса. В отдельных сохранных капиллярах БМК неравномерно утолщена. Эндотелий очагово отслаивается от БМК, большие отростки подоцитов распластаны по БМК. В замурованных клетках и подоцитах обнаруживаются вирусоподобные включения. Найденные при ЭМИ изменения соответствуют диагнозу мезангиокапиллярного ГН I типа, однако явления кариорексиса и вирусоподобные включения в эндотелиоцитах и подоцитах более характерны для ВН. Кроме перечисленных, специфические морфологические признаки ВН в данном случае были представлены также фибриноидным некрозом капиллярных петель клубочков. Наличие полулуний в клубочках позволяет диагностировать экстракапиллярный ГН.

Н.Л. Козловская. Данное клиническое наблюдение представляет собой яркий пример БПГН при СКВ. Особенностью его является развитие БПВН у пациента без традиционных «периферических» симптомов СКВ – поражения кожи, суставов, серозных оболочек, лихорадки, что дает основания рассматривать тяжелый почечный процесс как «нефритическую» маску болезни. Эпизод умеренной кратковременной тромбоцитопении в анамнезе позволил диагностировать СКВ, что подтвердилось затем как серологически, так и морфологически. В данном случае трудно переоценить роль биопсии почки в уточнении диагноза, поскольку клинические особенности нефрита – тяжелый НС в сочетании с острым нефритическим синдромом (ОНС), но без АГ, умеренное, хотя и нарастающее нарушение функции почек в дебюте – не являются специфичными только для БПВН и могут наблюдаться при любом типе БПГН. Обнаружение патогномичных для ВН морфологических признаков в биоптате почки помогло утвердиться в диагнозе СКВ – выявление полулуний более чем в трети клубочков определило тактику интенсивной терапии с самого начала болезни. Раннее начало такой терапии позволило быстро стабилизировать функцию почек и привело к развитию ремиссии заболевания через полгода лечения.

Е.М. Шилов. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует еще несколько клинико-морфологических особенностей БПГН. Для установления *клинического* диагноза БПГН необходимо сочетание ОНС и прогрессирующей почечной недостаточности.

При этом протеинурия, как и выраженность АГ, могут быть незначительными. У части больных, как и у нашего пациента, АД может быть нормальным. У этих больных НС может сочетаться с ОНС. Важным *морфологическим* симптомом, имеющим дифференциально-диагностическое значение, поскольку позволяет разграничивать II и III иммунопатогенетические типы ЭКГН на светооптическом уровне и без иммуногистохимического исследования, является состояние клубочков, в которых полулуния отсутствуют. Так, для «иммунокомплексного» типа БПГН, например при СКВ, характерны выраженные пролиферативные изменения клубочков, что подтверждает данное наблюдение, тогда как при «малоиммунном» БПГН клубочки без полулуний выглядят малоизмененными.

Н.А. Мухин. В последние годы среди всех типов БПГН преобладает «малоиммунный» АНЦА-ассоциированный (III тип), на долю которого в структуре БПГН приходится более 50%. Наиболее вероятной причиной этого является, по-видимому, рост заболеваемости АНЦА-ассоциированными системными васкулитами (АНЦА-СВ) – гранулематозом Вегенера (ГВ) и микроскопическим полиангиитом (МПА). В Европе и США ежегодно регистрируется 10–20 новых случаев АНЦА-СВ на 1 млн населения, распространенность их составляет 150–200 на 1 млн. Принимая во внимание высокую частоту поражения почек при этих заболеваниях (80–90% больных АНЦА-СВ имеют признаки ГН), преобладание «малоиммунного» среди других патогенетических типов БПГН можно объяснить. Следующее клиническое наблюдение иллюстрирует особенности течения и трудности диагностики БПГН при АНЦА-СВ.

Л.А. Боброва. Больная Л., 55 лет. Заболела остро в начале августа 2001 г. после сильного переохлаждения. Заболевание манифестировало артралгиями, лихорадкой, исчезнувшими после 7-дневного курса доксицилина. Однако в течение месяца отметила два рецидива лихорадки с присоединением сухого кашля, миалгий, отеков лица, в связи с чем повторно назначались антибиотики. Во время последнего рецидива, на третий день терапии доксицилином появилась моча вида «мясных помоев», протеинурия 0,33 г/л. Заподозрен острый гломеруло-нефрит (ОГН). Через неделю после появления макрогематурии впервые госпитализирована в клинику им. Е.М. Тареева. При поступлении: субфебрилитет, отеки голеней, АД 120/80 мм рт. ст., ПУ 0,7 г/л, эритроциты сплошь в п/зр, креатинин сыворотки 2,0 мг/дл, общий белок 83 г/л, Нб 120 г/л, СОЭ 55 мм/ч, АЛТ, АСТ, γ -ГТ увеличены до 1,5N каждая. Диагностирован острый тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза (ОТИН), в связи с чем все медикаментозные препараты были отменены, назначен ПЗ 40 мг/сут, что привело к уменьшению выраженности гематурии, нормализации уровня трансаминаз, общего белка крови. Однако сохранялся субфебрилитет, быстро увеличивался уровень азотемии (креатинин 2,0–5,0–7,0 мг/дл), появилась и нарастала анемия, уровень СОЭ достиг 71 мм/ч.

На 10-й день госпитализации развилась ОПН (креатинин 9,0 мг/дл, появились тошнота, рвота, олигурия, одышка до 32 в мин, впервые отмечено повышение АД до 180/110 мм рт. ст.), начато лечение гемодиализом, с целью коррекции АД назначен верапамил 120 мг/сут.

Прогрессирование ОПН после отмены всех лекарственных препаратов на фоне лечения преднизолоном (ПЗ) заставило

отвергнуть диагноз ОТИН и искать другие ее причины, в первую очередь развитие БПГН, идиопатического либо в рамках системного заболевания, возможно, спровоцированного лекарственными препаратами. На основании сочетания поражения почек, проявляющегося ОНС и быстро прогрессирующей почечной недостаточностью, с субфебрилитетом, не уступающим антибиотикам, миалгиями, резкой слабостью, анемией, значительно увеличенной СОЭ, появлением в последующем кровавых корок в носу, заподозрен АНЦА-СВ. Выявление диагностического титра АНЦА к миелопероксидазе позволило в тот момент диагностировать микроскопический полиангиит. Пероральная доза ПЗ увеличена до 50 мг/сут, проведен сначала стероидный, а через 2 недели сочетанный «пульс» циклофосфана (ЦФА) и ПЗ. Состояние больной улучшилось, отмечено увеличение диуреза, постепенное снижение креатинина до 3,3 мг/дл, в связи с чем ГД был прекращен. Наблюдалась также уменьшение выраженности гематурии (эритроциты 12–15 в п/зр), нормализация АД.

Однако проведение адекватной иммуносупрессивной терапии было затруднено из-за развития инфекционных осложнений – кандидоза слизистых, а затем правосторонней полисегментарной пневмонии, в связи с чем интервалы между «пульсами» приходилось увеличивать. За 3 месяца было проведено всего 2 сочетанных «пульса». Вновь отмечено нарастание азотемии (креатинин 4,0 мг/дл) и ПУ, приведшее к формированию НС (общий белок 54 г/л, альбумин 31 г/л). В конце декабря 2001 г., не окончив курс лечения пневмонии клафораном, по настойчивой просьбе пациентка была выписана из клиники.

Л.С. Бирюкова. Больная Л., 55 лет, была выписана из клиники им. Е.М. Тареева 30.12.2001 г. На четвертый день после выписки развилась анурия (диурез 100 мл/сут), появилась и стала быстро нарастать одышка, в связи с чем пациентка была госпитализирована в ГКБ □ 52. При поступлении уровень креатинина 4,8 мг/дл, общего белка 69 г/л, протеинурия 0,4 г/л, эр. 10–12 в п/зр. АД сохранялось нормальным, при рентгенографии органов грудной клетки отмечено полное исчезновение пневмонической инфильтрации. В связи с анурией было проведено 3 сеанса гемодиализа, после чего восстановился самостоятельный диурез (1 л/сут), уровень креатинина снизился до 2,6 мг/дл. ГД был прекращен. Повторное исследование крови на АНЦА дало отрицательный результат. Спустя месяц с момента поступления в ГКБ □ 52 и 6 месяцев от начала болезни выполнена пункционная биопсия почки, выявившая картину ЭКГН с полулуниями в 55% клубочков и линейным отложением IgG вдоль капиллярных петель при ИФМ, в связи с чем обсуждался диагноз анти-БМК-нефрита. С целью уточнения природы нефрита была исследована кровь на антитела к базальной мембране клубочков. Получен слабоположительный результат, что заставило на этом этапе наблюдения обсуждать диагноз синдрома Гудпасчера. Планировалось возобновление пульс-терапии цитостатиками, однако в связи с развитием осложнившейся нефробиопсию околопочечной гематомы этого не было сделано. Продолжалось лечение кортикостероидами, преднизолон был заменен на метипред в эквивалентной дозе. В течение последующих 3 месяцев состояние пациентки было стабильным, беспокоила лишь резкая слабость. АД оставалось нормальным, диурез не менее 1,5 л, Hb – 116 г/л, креатинин крови 2,2 мг/дл, протеинурия не более 1 г/сут, эр. 4–5 в п/зр, НС не рецидивировал.

В начале мая 2002 г. внезапно резко уменьшилось количество мочи, появились отеки на ногах, высокий субфебрилитет (37,6–37,8), сильный приступообразный кашель, вновь возникла одышка, значительно увеличилась слабость. 17.05.02 г. пациент-

ка была повторно госпитализирована в ГКБ □ 52 в связи с нарастанием одышки. При поступлении состояние тяжелое, обусловленное в первую очередь дыхательной недостаточностью (одышка в покое до 30 дыханий в минуту). Обращали на себя внимание резкое повышение СОЭ – до 82 мм/ч, нарастание анемии (Hb 98 г/л) при стабильных показателях мочевого синдрома (протеинурия 0,2 г/сут, эр. 10–12 в п/зр) и незначительном увеличении азотемии (креатинин крови 2,6–3,4 мг/дл). Рентгенологически выявлялся двухсторонний диссеминированный процесс с быстрой отрицательной динамикой. Учитывая обнаруженные в этот момент в высоком титре антитела к цитомегаловирусу (СМV), дифференциальный диагноз проводился между поражением легких в рамках основного заболевания и СМV-пневмонией. Нельзя было также исключить их сочетания. Было начато лечение цимевеном, антибиотиками, бисеполом, проведен сочетанный «пульс» метипредом 500 мг и циклофосфаном 200 мг. Однако дыхательная недостаточность нарастала, что потребовало перевода на ИВЛ. Создавалось впечатление нарастающей активности васкулита, причем на первый план вышло тяжелое поражение легких – в этот момент дальнейшего ухудшения функции почек не отмечалось. Через 3 дня ИВЛ развилась стойкая гипотония и наступила смерть больной.

Н.Л. Козловская. Анализируя начальный период болезни, хотелось бы подчеркнуть, что характер течения заболевания требовал исключения различных болезней, протекающих со сходной клинической симптоматикой. В первую очередь исключали острый интерстициальный нефрит (ОТИН), поскольку нарушение функции почек и остронефритический синдром развились у пациентки, получившей в течение достаточно короткого времени несколько курсов антибиотиков, и сопровождалась гиперпротеинемией, нарастающей анемией, резким увеличением СОЭ, небольшим повышением трансаминаз. Предположение о лекарственном поражении почек и печени, казалось бы, подкреплялось исчезновением макрогематурии, нормализацией уровней общего белка и печеночных ферментов после отмены всех препаратов и назначения преднизолона. Нарастающая, несмотря на это, азотемия заставила отказаться от диагноза ОТИН. Другим вариантом лекарственного поражения почек, который обсуждался в данном случае, был *острый канальцевый некроз* вследствие нефротоксичности антибиотиков. Однако этот диагноз также был отвергнут, так как развитие ОПН через 10 дней после отмены антибиотиков делало его маловероятным. Наряду с паренхиматозной мы исключали и сосудистую патологию почек. *Тромбоз почечных вен* был заподозрен у нашей пациентки на основании резкого ухудшения функции почек в сочетании с макрогематурией. Этот диагноз представлялся вероятным еще и потому, что при УЗИ почек в динамике отмечалось увеличение их размеров, по времени совпавшее с рецидивом макрогематурии. Однако ультразвуковая доплерография (УЗДГ) почечных вен позволила отвергнуть диагноз тромбоза. Наконец, мы исключали *тромботическую микроангиопатию*, в частности *атипичный гемолитико-уремический синдром (ГУС)* взрослых. Основанием для этого послужили симптомы поражения желудочно-кишечного тракта в сочетании с нарастающей анемией и ОПН. Кроме того, по данным УЗДГ отмечалось резкое замедление внутривенного

кровотока, особенно выраженное в междолевых и дуговых сосудах, что наблюдается при микроангиопатическом поражении почек. Однако, принимая во внимание редкость ГУС у взрослых, возраст пациентки, мы отвергли и этот диагноз.

Таким образом, исключение ряда паренхиматозных и сосудистых болезней почек позволило нам утвердиться в диагнозе БПГН. Некоторые сложности возникли и при уточнении его причины. Клиническая картина болезни у пациентки с БПГН уже через несколько дней после ее поступления в клинику заставила нас обсуждать диагноз системного васкулита, тем более что на определенном этапе болезни присоединились носовые кровотечения и кровянистые корки в носу, которых не было ранее. При поступлении она была осмотрена ЛОР-врачом, не выявившим никакой патологии. Таким образом, кровоточивость из носа явилась дополнительным аргументом в пользу системного васкулита, в частности гранулематоза Вегенера. Выявлены в диагностическом титре АНЦА к миелопероксидазе. Известно 2 типа АНЦА – к протеиназе-3 (ПР3), которые специфичны для гранулематоза Вегенера и выявляются у 80% больных с этой формой системного васкулита, и к миелопероксидазе (МПО) – обнаруживаются у 50–60% больных микроскопическим полиангиитом. Таким образом, предположению о гранулематозе Вегенера, на первый взгляд, не соответствовало обнаружение АНЦА к МПО, относительно редко встречающихся при этой форме СВ. Однако при повторном осмотре пациентки ЛОР-специалистом обнаружены лишь поверхностно расположенные сосуды Кессельбахова сплетения, без некротических изменений слизистой носа. Таким образом, отсутствие патологии ЛОР-органов и легких и выявление АНЦА к МПО позволили нам усомниться в диагнозе гранулематоза Вегенера. Тип АНЦА, выявленный у пациентки с БПГН, позволил нам на первом этапе болезни остановиться на диагнозе микроскопического полиангиита.

А.В. Суханов. В биоптате почки 6 из 15 клубочков были склерозированы, 4 выглядели неизменными. В оставшихся 5 обнаружены спавшиеся капиллярные петли, окруженные циркулярными фиброзноклеточными полулуниями, что соответствует ЭКГН с наличием полулуний в 55% клубочков. Артерии и артериолы не изменены, некротических изменений нет. В интерстиции имелась диффузно-очаговая инфильтрация полиморфно-ядерными клетками. При ЭМИ (1 клубочек) БМК не утолщена, депозитов иммунокомплексного типа, разрывов нет. Малые ножки подоцитов сохранены. Большое количество липидных включений в цитоплазме подоцитов. Умеренное расширение субэндотелия. В канальцах отмечены явления тубулиты. БМ канальцев не изменены. При иммуногистохимическом исследовании обнаружено линейное отложение IgG и C3 вдоль капиллярных петель. На основании сочетания ЭКГН и линейного свечения IgG на БМК морфологически можно диагностировать анти-БМК-нефрит.

Н.А. Томилина. В ГКБ № 52 на основании результатов биопсии почки, выявившей ЭКГН с 55% полулуний и линейное свечение IgG при ИФМ, а также обнаружения антител к БМК в сыворотке при отсутствии АНЦА был

диагностирован анти-БМК-нефрит. Появившаяся к этому моменту симптоматика поражения легких при имеющихся у пациентки клинико-морфологических и серологических признаках ГН позволяла обсуждать диагноз синдрома Гудпасчера. Второй пик этой болезни приходится на возраст 50–60 лет (первый пик – юношеский возраст), причем болеют преимущественно женщины, в связи с чем диагноз синдрома Гудпасчера в данном случае представлялся весьма вероятным. И синдром Гудпасчера, и МПА протекают с развитием легочно-почечного синдрома, который отмечен у нашей больной на более поздних этапах болезни. Оба заболевания характеризуются одинаковой формой не только почечного, но и легочного поражения. При обоих заболеваниях развивается геморрагический альвеолит, к которому приводит деструкция альвеолярных капилляров с появлением крови в альвеолах. Эта форма поражения легких, развившаяся у пациентки в финале болезни и, по-видимому, явившаяся причиной смерти, была подтверждена ретроспективно методом компьютерной обработки рентгенограмм, выполненным рентгенологом клиники им. Тареева В.И. Осипенко. Мы прибегли к этому методу, поскольку имевший место накануне смерти диссеминированный процесс в легких можно было трактовать и как воспалительный (обсуждался диагноз ЦМВ-пневмонии), и как проявление отека легких, а аутопсийное исследование не проводилось.

Характер течения финального этапа болезни, таким образом, позволял усомниться в диагнозе МПА и делал вероятным диагноз синдрома Гудпасчера. Однако обнаруженные в начале заболевания АНЦА заставляли относиться к такому предположению с осторожностью.

Е.М. Шилов. Сочетание двух серологических маркеров – АНЦА и анти-БМК-антител – у больной с клинической картиной БПГН и линейным отложением IgG при морфологических признаках ЭКГН позволяет диагностировать IV иммунопатогенетический тип БПГН, который представляет собой сочетание двух других патогенетических типов – антительного (первый тип) и АНЦА-ассоциированного, или малоиммунного (третий тип). Этот тип БПГН встречается крайне редко. По-видимому, обнаружение IV типа БПГН часто сопряжено с диагностическими трудностями. В представленном наблюдении вопрос о нозологической форме остается открытым. На первом этапе болезнь, скорее, соответствовала диагнозу МПА, во-первых, потому что при синдроме Гудпасчера поражение почек часто развивается позже поражения легких, во-вторых, потому что анти-БМК-ГН при синдроме Гудпасчера протекает весьма злокачественно. Монаотерапия преднизолоном (ПЗ), проводимая у нашей пациентки в начале болезни, при синдроме Гудпасчера не бывает эффективной без применения плазмафереза и цитостатиков. В нашем же наблюдении монаотерапия стероидами и единственный «пульс» ЦФА на первом этапе болезни позволили улучшить, а затем стабилизировать функцию почек и купировали нефротический синдром, что в большей степени возможно при МПА. Интересно, что появление АНЦА у пациентов с синдромом Гудпасчера делает его течение менее злокачественным. У таких больных характер заболевания больше напоминает васкулит, чем анти-БМК-болезнь, с лучшим ответом на лечение.

Особенности течения БПГН на начальном этапе в нашем наблюдении были более характерны для МПА, чем для синдрома Гудпасчера. К сожалению, неадекватная иммуносупрессивная терапия, обусловленная в первую очередь частыми инфекционными осложнениями, способствовала прогрессированию заболевания. Это выразилось в развитии тяжелого поражения легких, тогда как функция почек, хотя и оставалась нарушенной, была стабильной до самой смерти больной – уровень креатинина колебался между 3,0 и 4,0 мг/дл.

С нашей точки зрения, уточнение нозологической формы в данном случае практически невозможно, да и не является необходимостью, так как стратегия лечения в обоих случаях – и при синдроме Гудпасчера, и при МПА – одинакова.

Поэтому мы позволили себе сформулировать диагноз следующим образом: микроскопический полиангиит? Синдром Гудпасчера? с поражением легких (геморрагический альвеолит) и почек (быстропрогрессирующий гломерулонефрит, морфологически – экстракапиллярный с поражением 55% клубочков, обусловленный сочетанием антительного и АНЦА-ассоциированного механизмов: IV иммунопатогенетический тип).

Л.В. Козловская. Прогноз больных БПГН в первую очередь определяется тяжестью (распространенностью) поражения – количеством клубочков, имеющих полулуния. При обширном поражении (полулуния в 50% клубочков и более) БПГН редко подвергается спонтанной ремиссии и при отсутствии специальной терапии почечная выживаемость не превышает 6–12 мес.

При небольшой степени поражения (30% клубочков), особенно если полулуния наслаиваются на ранее существовавший ГН (например, IgA-нефрит, постстрептококковый), нарушенная функция почек может спонтанно восстанавливаться, иногда даже до исходного уровня.

При умеренном поражении (30–50% клубочков) потеря почечной функции происходит медленнее, но без лечения все равно развивается терминальная почечная недостаточность. Иммунодепрессивная терапия показана всем больным БПГН, особенно с обширными полулуниями (при поражении 50% клубочков и более), если только клинические и морфологические прогностические факторы не говорят о необратимости процесса даже при «агрессивном» лечении и если терапия не сопряжена с высоким риском осложнений.

Если невозможно провести биопсию (что является достаточно частой ситуацией), подходы к лечению те же.

Е.М. Шилов. Принципы лечения БПГН (быстропрогрессирующего ГН)
(рис. и табл. 2)

Быстропрогрессирующий ГН (БПГН) встречается чаще как проявление системного заболевания (СКВ, системные васкулиты, эссенциальная смешанная криоглобулинемия и др.), реже – как идиопатическая болезнь, однако принципы лечения общие:

- для предотвращения необратимой катастрофической потери почечной функции необходимо срочно начинать лечение сразу же после постановки клинического диагноза БПГН (острого нефритического синдрома в сочетании с быстропрогрессирующей почечной недостаточностью при нормальных размерах почек и исключении других причин ОПН). Задержка лечения на несколько дней может ухудшить его эффективность, так как при развитии анурии лечение почти всегда безуспешно. Это единственная форма ГН, при выборе средств активной терапии которой следует меньше думать о возможности побочных явлений, так как они, как правило, тяжелее естественного исхода;

- необходимо – по возможности – экстренное исследование сыворотки на наличие анти-БМК-антител и АНЦА; биопсия нужна для уточнения диагноза (выявления ЭКГН и типа свечения антител – линейного, гранулярного, «малоиммунного») и в большей степени – для оценки прогноза и подтверждения необходимости и длительности агрессивной терапии;

- начинать лечение следует без промедления еще до получения результатов диагностических исследований (серологических и биопсии почки) – с пульс-терапии метилпреднизолоном, что в настоящее время считается международным стандартом. Наш опыт свидетельствует о том, что такая тактика полностью оправдана. Алкилирующие препараты (лучше ЦФА в сверхвысоких дозах) – необходимый дополнительный к кортикостероидам компонент терапии, особенно у больных с васкулитом (локальнопочечным или системным) и циркулирующими АНЦА. Интенсивный плазмаферез в комбинации с иммунодепрессантами является ценным (а) при ан-

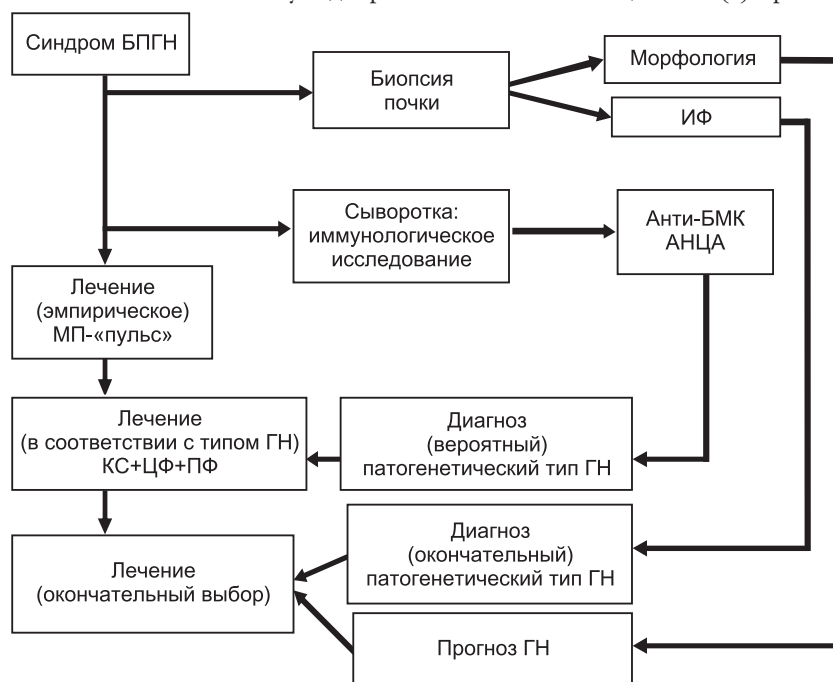


Таблица 2
Начальная терапия БПН (ЭКГН) в зависимости от патогенетического типа

Тип	Серология	Терапия / потребность в ГД	
		нет	есть
I	Анти-БМК-болезнь (а-БМК +) (АНЦА →)	КС (внутри или опульсно) ПФ (интенсивный)	Консервативное ведение
II	ИК-болезнь (а-БМК -) (АНЦА →)	КС (внутри или опульсно) ± Цитостатики (ЦФА – опульсно или внутри)	
III	«Малоиммунный» (а-БМК -) (АНЦА +)	КС (внутри или опульсно) ЦФА	КС (внутри или опульсно) ЦФА Интенсивный ПФ – ежедневно в тече- ние 14 дней с объ- емом замещения 50 мл/кг веса
IV	Комбинированный (а-БМК +) (АНЦА +)	Как при I типе	Как при I типе
V	«Идиопатический» (а-БМК -) (АНЦА →)	Как при III типе	Как при III типе

ти-БМК-нефрите при условии, что лечение начинают рано, до появления потребности в гемодиализе, (б) а также у больных с неанти-БМК-ЭКГН, которые уже нуждаются в гемодиализе, но в почечных биоптатах которых нет признаков «необратимости» болезни; (в) может быть полезным и в других ситуациях – перед проведением «пульсов» ЦФА (так называемая «синхронная» терапия);

- отдаленный прогноз зависит от тяжести начального повреждения почек, частоты рецидивов, наличия системной болезни. Важная задача дальнейшей терапии – предупреждение и лечение обострений (своевременное повышение дозы иммунодепрессантов) и воздействие на неиммунные механизмы прогрессирования гломерулонефрита (ингибиторы АПФ).

Рекомендации по лечению отдельных патогенетических типов ЭКГН (табл. 2)

Анти-БМК-нефрит (тип I по Glassock, 1997), в том числе синдром Гудпасчера. При креатинине <600 мкмоль/л (6,8 мг%) – преднизолон (60 мг/кг внутрь), циклофосфамид (2–3 мг/кг) и ежедневный интенсивный плазмаферез – ежедневно в течение 14 дней с объемом замещения 50 мл/кг веса (14 сеансов). По достижении стабильного улучшения дозу преднизолона постепенно снижают в течение последующих 12 нед., а циклофосфамид полностью отменяют после 10 нед. лечения. У больных со стабилизировавшейся умеренной почечной недостаточностью и протеинурией показан длительный прием ингибиторов АПФ. При обострениях повторно используют те же подходы.

При уровне креатинина >600 мкмоль/л агрессивная терапия малоэффективна. Больные, нуждающиеся в гемодиализе, должны лечиться консервативно, за исключением тех случаев, когда болезнь началась недавно с бурным прогрессированием (в течение

1–2 нед.) и изменения в почечном биоптате потенциально обратимы (полулуния клеточного типа, тубулярный фиброз отсутствует или умеренный).

Иммунокомплексный БПН (тип II по Glassock, 1997). Лечение то же, но без плазмафереза. Чаще начинают с внутривенных «пульсов» метилпреднизолоном (по 1000 мг в течение 3–5 дней) с дальнейшим приемом преднизолона внутрь (60 мг/кг в сутки). Не все считают необходимою добавление цитостатиков (циклофосфамид в пульсах или внутрь) при идиопатическом БПН; цитостатики, безусловно, эффективны при СКВ или криоглобулинемии (после исключения гепатита, вызванного вирусом гепатита С). При инфицировании вирусом гепатита С показано добавление интерферона-альфа. Польза плазмафереза доказана лишь при БПН у больных с криоглобулинемией. В случае ответа на начальную терапию необходим длительный прием преднизолона, в дальнейшем возможен переход на азатиоприн (2 мг/кг).

Малоиммунный БПН, ассоциированный с АНЦА (тип III по Glassock, 1997). Чаще

это больные с некротизирующим васкулитом – системным (гранулематоз Вегенера или микроскопический полиартериит) или ограниченным только почками. Лучшие результаты получены при лечении циклофосфамидом (внутри или внутривенно в виде «пульсов») в сочетании с кортикостероидами (также внутри или внутривенно). Предложены различные режимы начальной подавляющей и поддерживающей терапии. Большим гранулематозом Вегенера с ЭКГН III типа и антителами к протеиназе-3 рекомендуется длительный прием циклофосфамида как для индукции, так и для поддерживающей терапии. Больным микроскопическим полиартериитом с ЭКГН III типа и антителами к миелопероксидазе рекомендуется более короткий курс циклофосфамида для индукции и длительный прием азатиоприна для поддерживающей терапии. Плазмаферез показан при быстром развитии почечной недостаточности и наличии в почечном биоптате потенциально обратимых изменений. Назначают 14 сеансов плазмафереза в течение 2 нед. Отсутствие за это время положительного эффекта делает дальнейшее проведение ПФ бесполезным.